

5320/11  
Rec'd PCT 22 APR 2004

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
6 mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/037254 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

**A61K 31/444**, 31/616, 31/60, 31/196,  
31/167, 31/405, 31/192, 31/19, 31/5415, 31/34, 31/365,  
31/415, 31/635, A61P 29/00, 19/02, 25/00

(FR). **INABA, Yoshio** [JP/JP]; 2-2-6 Nihonbashi-Honcho,  
Chuo-Ku, Tokyo 103-8405 (JP).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003120

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabi-  
net Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann,  
F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

21 octobre 2003 (21.10.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/13115 21 octobre 2002 (21.10.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**NEGMA GILD** [FR/FR]; Immeuble Strasbourg, Avenue  
de l'Europe, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR). **MIT-**  
**SUBISHI PHARMA CORPORATION** [JP/JP]; 2-2-6  
Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku, Tokyo 103-8405 (JP).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **SCHUTZE,**  
**François** [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860  
**SAINT-NOM-LA-BRETECHE** (FR). **CHARBIT, Suzy**  
[FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRETEIL  
(FR). **FICHEUX, Hervé** [FR/FR]; 26bis, boulevard de  
Strasbourg, F-94130 NOGENT-SUR-MARNE (FR).  
**HOMERIN, Michel** [FR/FR]; 9, Villa des Roseaies,  
F-91080 COURCOURONNES (FR). **TACCOEN, Alain**  
[FR/FR]; 9, Avenue de Villiers, F-78150 LE CHESNAY

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMBINING TENATOPRAZOLE AND AN ANTI-INFLAMMATORY AGENT

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ASSOCIANT LE TENATOPRAZOLE ET UN ANTI-INFLAMMATOIRE

(57) Abstract: The invention relates to a novel pharmaceutical combination. The inventive pharmaceutical composition comprises a combination of tenatoprazole and one or more anti-inflammatory agents selected from non-steroid anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2 inhibitors. The invention is suitable for the treatment of painful and inflammatory manifestations.

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle association pharmaceutique. La composition pharmaceutique comporte en combinaison le tenatoprazole et un ou plusieurs anti-inflammatoires choisis parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2. Application notamment au traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires.



WO 2004/037254 A1

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ASSOCIANT LE TENATOPRAZOLE  
ET UN ANTI-INFLAMMATOIRE**

La présente invention concerne une nouvelle composition utilisable en thérapeutique, et plus particulièrement une nouvelle composition pharmaceutique combinant un anti-inflammatoire et le ténatoprazole, pour le traitement symptomatique de la douleur et des maladies inflammatoires en évitant les effets secondaires des anti-inflammatoires usuels.

Les anti-inflammatoires constituent une classe de médicaments largement utilisés depuis de nombreuses années. L'un des premiers anti-inflammatoires utilisés en thérapeutique est l'aspirine, dont les propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-agrégantes plaquettaires sont également bien connues et justifient son administration dans diverses indications. Ainsi, on estime que plusieurs millions de comprimés d'aspirine sont consommés chaque année dans le monde.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments le plus largement utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation aiguë. Ils se répartissent essentiellement entre les AINS classiques et les inhibiteurs des iso-enzymes-2 de la cyclo-oxygénase (COX-2).

Par exemple, l'aspirine, le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam, sont des AINS classiques couramment prescrits pour le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires et des arthroses.

Cependant, les AINS classiques présentent certains effets indésirables, et en particulier une tendance à induire des ulcérations gastriques ou intestinales (Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics; 9ème édition, McGraw Hill). Ces effets indésirables sont liés à l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase-1 (COX-1), isoforme constitutive. Ils sont d'autant plus gênants que le médicament doit être

administré sur une période de temps plus longue, en particulier dans le traitement des affections chroniques.

La découverte de l'existence d'une autre isoforme de l'enzyme cyclo-oxygénase, la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), iso-  
5 forme induite dans l'établissement de l'inflammation, a permis d'envisager la mise au point de médicaments potentiellement plus spécifiques et plus sûrs. Ces AINS disponibles aujourd'hui ont pour effet d'inhiber sélectivement l'action de la COX-2, et donc d'agir sur l'inflammation avec une plus faible  
10 incidence d'effets secondaires indésirables sur le tractus gastro-intestinal supérieur. Ainsi, des inhibiteurs de COX-2, tels que le célécoxib et le rofécoxib, ont été développés et constituent une nouvelle classe de médicaments pour le traitement symptomatique des maladies inflammatoires.

15 Toutefois, si les inhibiteurs de COX-2 permettent de réduire sensiblement les troubles majeurs, tels que les ulcères gastriques ou hémorragiques, liés à l'administration des AINS classiques, ils n'apportent pas d'amélioration significative en ce qui concerne les troubles mineurs tels que les  
20 gastralgies et les dyspepsies, et ils n'évitent pas tous les troubles majeurs. Ainsi, une étude récente a montré que les pourcentages de troubles mineurs chez des patients recevant du célécoxib étaient de 4,8% (gastralgies), 4,8% (symptômes dyspeptiques) et 2,4% (nausées), tandis que dans le cas d'un  
25 traitement par un AINS classique ces pourcentages sont respectivement de 6,2%, 5,9% et 3,4%. Des résultats semblables sont obtenus en comparant les traitements avec un autre inhibiteur de COX-2, le rofécoxib, et des AINS classiques.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[ (4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des  
30 médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

Le premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 005.129, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres inhibiteurs de la pompe à protons, outre l'oméprazole, on peut citer aussi le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Le ténatoprazole présente une structure analogue, mais du type imidazo-pyridine. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

Le ténatoprazole est décrit en détail dans le brevet EP 254.588, ainsi que ses propriétés inhibitrices de l'ATPase ( $H^+$  +  $K^+$ ) et de la sécrétion d'acide gastrique.

On a déjà proposé de prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, à des patients traités par des anti-inflammatoires afin de limiter les effets secondaires et en particulier les complications liées aux lésions et ulcères gastriques, mais ces effets secondaires des anti-inflammatoires peuvent être très sévères et sont imprévisibles, notamment chez les sujets à risques tels que les personnes âgées, et l'administration conjointe d'un inhibiteur usuel de la pompe à protons ne répond pas de manière satisfaisante à la nécessité d'un traitement préventif.

La demande de brevet WO 01.66088 concerne une forme pharmaceutique autoémulsionnante pour administration orale

d'un AINS libérant le groupement NO, formant *in situ* une émulsion au contact des fluides gastriques. Il évoque aussi la possibilité d'associer un tel anti-inflammatoire et un inhibiteur usuel de la pompe à protons, tel que l'oméprazole. La  
5 demande de brevet WO 01.56573 décrit des anti-inflammatoires de la série des inhibiteurs de COX2 qui sont supposés augmenter la motilité gastro-intestinale, et il envisage lui aussi de les associer à des inhibiteurs de la pompe à protons. Toutefois, aucun de ces documents ne décrit un seul exemple  
10 d'une telle association et n'envisage plus particulièrement d'associer un anti-inflammatoire avec spécifiquement le ténatoprazole.

L'association d'un analogue de la prostaglandine E1 tel que le misoprostol à un anti-inflammatoire tel que le diclofénac et a aussi été proposée pour traiter les effets  
15 secondaires d'ulcération gastrique de l'anti-inflammatoire, mais la demi-vie d'élimination du misoprostol est trop courte pour procurer un effet prolongé.

Il subsiste donc un besoin d'un médicament à activité  
20 anti-inflammatoire qui puisse être utilisé dans des traitements prolongés sans entraîner d'effet secondaire néfaste, notamment chez les patients âgés ou présentant des risques d'ulcération gastro-duodénale, et en procurant en outre un effet préventif vis-à-vis de tels effets secondaires.

La présente invention a précisément pour objet de mettre  
25 à la disposition des praticiens un médicament destiné au traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires, notamment au traitement symptomatique des maladies inflammatoires telles que, par exemple, les rhumatismes inflammatoires, l'arthrite et l'arthrose, et exerçant un effet  
30 préventif vis-à-vis des effets secondaires de lésions et d'ulcérations gastroduodénales.

Les études réalisées par la demanderesse ont montré que l'association du ténatoprazole et d'un anti-inflammatoire  
35 procure des effets inattendus par rapport aux autres inhi-

biteurs de la pompe à protons et aux anti-inflammatoires, notamment les AINS, utilisés isolément ou en association. Plus particulièrement, il a été montré que l'association du ténatoprazole et d'un ou plusieurs anti-inflammatoires procure  
5 un contrôle de l'acidité gastrique combiné à l'action anti-inflammatoire procurant une efficacité améliorée et une meilleure sécurité d'emploi, et permet de traiter efficacement des patients souffrant de douleurs et de maladies inflammatoires, en particulier d'inflammations rhumatismales telles  
10 que l'arthrite, la polyarthrite rhumatoïdes et l'arthrose en évitant les troubles digestifs induits par les anti-inflammatoires.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique associant un inhibiteur de la pompe à protons  
15 spécifique, le ténatoprazole, et un ou plusieurs anti-inflammatoires.

La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique pour administration par voie orale ou parentérale, comprenant du ténatoprazole et un ou plusieurs anti-  
20 inflammatoires, sous une forme adaptée au traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires.

L'invention a encore pour objet l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et  
25 inflammatoires, ainsi que l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires.

Suivant l'invention, le ténatoprazole peut être utilisé  
30 sous forme libre ou sous forme de sel, et par exemple de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

L'anti-inflammatoire utilisé dans les compositions suivant la présente invention peut être choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques et les  
35 inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2. Ainsi, on peut associer

le ténatoprazole et l'aspirine, ou un AINS classique choisi parmi le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam. L'inhibiteur de cyclo-oxygénase-2 utilisé dans les compositions de l'invention peut être par exemple le célécoxib ou le rofécoxib.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent être avantageusement utilisées, comme indiqué ci-dessus, dans tous les traitements des manifestations douloureuses et inflammatoires, en particulier chez les sujets âgés, les sujets présentant des antécédents ulcéreux, les patients sous traitement par de l'aspirine ou des anticoagulants, etc. Elles conviennent notamment au traitement des rhumatismes inflammatoires, en particulier l'arthrite et l'arthrose, des douleurs gingivales, etc, où elles évitent les complications digestives majeures et mineures liées aux anti-inflammatoires connus.

Les études effectuées par la demanderesse ont montré que ces symptômes peuvent être traités efficacement avec une composition conforme à la présente invention, associant le ténatoprazole et un anti-inflammatoire, et que l'avantage constitué par le moindre risque d'effets secondaires, notamment de lésions et d'ulcères gastroduodénaux, résulte d'une forme d'activité spécifique du ténatoprazole complétant celle de l'anti-inflammatoire.

En effet, le ténatoprazole se distingue des autres inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les expérimentations effectuées par la demanderesse.

Ainsi, l'étude de phase I chez des individus de type caucasien (n=8 par groupe) a permis de montrer l'influence de différentes doses de ténatoprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de ténatoprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

5

**Tableau 1**

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T <sub>max</sub> (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T <sub>1/2</sub> (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

- 10 C<sub>max</sub> concentration maximale  
T<sub>max</sub> temps pour obtenir la concentration maximale  
T<sub>1/2</sub> temps de demi-vie d'élimination  
AUC<sub>0-t</sub> aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

15 Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et entre 5 et 9,5 heures après 7 jours d'administration, selon la dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de  
20 métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale. De plus, quelles que soient les conditions d'administration, unique ou répétée, les valeurs de C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> et AUC<sub>0-inf</sub> augmentent de manière linéaire. La valeur de AUC<sub>0-inf</sub> est calculée par extrapolation.

25 Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà été faite par Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet,



différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.

L'étude pharmacocinétique réalisée par la demanderesse a montré que, grâce aux propriétés pharmacocinétiques inattendues exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps suffisamment longue pour répondre aux deux critères précités.

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie d'élimination du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui confère une plus longue présence au niveau des sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique prolongé dans le temps. Les expérimentations montrent ainsi que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notablement plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de l'utiliser dans des pathologies où les médicaments actuels sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que des ulcères gastriques et duodénaux.

Aussi, lorsqu'il est associé à un anti-inflammatoire, tel que le diclofénac, le célécoxib, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le rofécoxib, de préférence par administration le soir au coucher, le ténatoprazole, par comparaison avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons, procure un avantage significatif en ce qui concerne la suppression de l'acidité gastrique, et par conséquent permet une action efficace sur le pic nocturne d'acidité gastrique ainsi que sur les symptômes nocturnes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, auquel il procure un soulagement important, même

chez les patients réfractaires aux traitements classiques par des inhibiteurs de la pompe à protons usuels tels que l'oméprazole.

La composition de la présente invention peut être administrée sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole et l'anti-inflammatoire comme principes actifs, ou encore des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole associé à un ou plusieurs anti-inflammatoires, avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Les doses unitaires peuvent contenir entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 10 et 500 mg d'anti-inflammatoire, en particulier le diclofénac, le naproxène, l'ibuprofène, le célécoxib ou le rofécoxib.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de gélule contenant du ténatoprazole associé à un anti-inflammatoire non stéroïdien classique, est indiquée ci-dessous :

Ténatoprazole	20 mg
Diclofénac	100 mg
excipients	q.s.p. 300 mg

Un exemple de formulation associant du ténatoprazole et un inhibiteur de cyclo-oxygénase est indiqué ci-dessous :

Ténatoprazole	20 mg
Célécoxib	200 mg
excipients	q.s.p. 300 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, pour 20 à 1.600 mg d'anti-inflammatoire.

Par exemple, un traitement d'une poussée inflammatoire douloureuse d'arthrose du genou chez un sujet âgé peut

consister en l'administration de 1 à 2 comprimés contenant chacun 20 mg de ténatoprazole et 100 mg de diclofénac, chaque soir pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 10 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien.

Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration, par semaine, d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg de ténatoprazole associé à 100 à 200 mg d'anti-inflammatoire par exemple le diclofénac, le célécoxib ou le rofécoxib.

L'étude de cas cliniques décrite ci-après a mis en évidence l'efficacité de la composition de l'invention.

**Tableau 2**  
Prévention des troubles digestifs

Age/sexe	Association AINS / ténato.	Rapport en poids	Durée de traitement	Trouble digestif grave	Trouble digestif mineur	Tolérance
45/F	Naproxène / T	500/20	8 sem.	0	0	+++
39/F	Diclofénac / T	100/20	12 sem.	0	0	+++
41/M	Ibuprofène / T	1600/20	8 sem.	0	0	+++
34/M	Diclofénac / T	100/20	8 sem.	0	0	+++
52/M	Célécoxib / T	200/20	8 sem.	0	0	+++
39/M	Célécoxib / T	200/20	10 sem.	0	0	+++

T = ténatoprazole

Le rapport en poids de l'AINS au ténatoprazole est exprimé en mg. Ainsi "Naproxène / T" "500/20" signifie une gélule associant 500 mg de naproxène et 20 mg de ténatoprazole. Le traitement comprenait l'administration d'une gélule par jour pendant la durée indiquée. Dans le cas de l'association de l'ibuprofène et du ténatoprazole, chaque gélule contenait 400 mg d'ibuprofène et 5 mg de ténatoprazole, et l'administration se faisait à raison de 4 gélules par jour.

Les résultats exposés au Tableau 2 ci-dessus montrent que l'administration d'une compositions suivant l'invention, associant le ténatoprazole à un anti-inflammatoire non stéroïdien, n'a entraîné aucun trouble digestif, grave ou mineur, et que le traitement a été très bien toléré.

**REVENDICATIONS**

1. Composition pharmaceutique pour le traitement des manifestations douloureuses et inflammatoires caractérisée en ce qu'elle comprend en combinaison le ténatoprazole et un ou plusieurs anti-inflammatoires.

5        2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2.

10       3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire non stéroïdien est l'aspirine.

4. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'anti-inflammatoire non stéroïdien est choisi parmi le diclofénac, l'étodolac, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le piroxicam.

15       5. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 est choisi parmi le rofécoxib et célécoxib.

20       6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport en poids du ténatoprazole à l'anti-inflammatoire est compris entre 1:2 et 1:40.

25       7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des doses unitaires contenant entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 10 et 500 mg d'anti-inflammatoire.

8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est sous forme de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

30       9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme pour administration orale ou parentérale.

10. Utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un anti-inflammatoire pour la fabrication d'un médicament

destiné au traitement des manifestations douloureuses et  
inflammatoires.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/ 8/03120

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/444 A61K31/616 A61K31/60 A61K31/196 A61K31/407  
A61K31/405 A61K31/192 A61K31/19 A61K31/5415 A61K31/34  
A61K31/365 A61K31/415 A61K31/635 A61P29/00 A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, FSTA, BIOSIS, PASCAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 66088 A (ASTRAZENECA AB ;SIEKMANN BRITTA (SE); HOLMBERG CHRISTINA (SE)) 13 September 2001 (2001-09-13) cited in the application page 4, line 4-15 page 5, line 15-25 page 11, line 15-18 page 14, line 1,2 page 15, line 1 -page 19, line 8 page 20, line 6 page 21, line 4-9 --- -/--	1,2,6-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2004

Date of mailing of the international search report

17/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 56573 A (NAYLOR ALAN ;GLAXOSMITHKLINE (GB); MANGEL ALLEN WAYNE (US)) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application page 2, line 1-6 page 6, line 2 page 8, line 10-17 page 9, line 1 page 11, line 8-11 ----	1,2,9,10
Y	WO 02 22108 A (UNCHALEE KOSITPRAPA ;ANDRX CORP (US); CHIH MING CHEN (US)) 21 March 2002 (2002-03-21) page 5, paragraphs 1,2 page 6, paragraph 2 page 7, paragraphs 2,5,6 page 9, paragraph 3 -page 11, paragraph 1 ----- -/--	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/r 8/03120

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 2002/119977 A1 (KHANAPURE SUBHASH P ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29)</p> <p>page 1, paragraphs 2,6</p> <p>page 2, paragraph 9</p> <p>page 26, paragraph 522</p> <p>-----</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No

PCT/EP 03/03120

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166088	A	13-09-2001	AU 3787601 A	17-09-2001
			BR 0109014 A	03-06-2003
			CA 2401498 A1	13-09-2001
			CN 1416335 T	07-05-2003
			CZ 20023005 A3	12-02-2003
			EP 1267832 A1	02-01-2003
			HU 0300882 A2	29-09-2003
			JP 2003525894 T	02-09-2003
			NO 20024272 A	05-11-2002
			WO 0166088 A1	13-09-2001
			SK 12572002 A3	02-05-2003
			US 2003161846 A1	28-08-2003
WO 0156573	A	09-08-2001	AU 3039501 A	14-08-2001
			EP 1259239 A2	27-11-2002
			WO 0156573 A1	09-08-2001
			JP 2003521516 T	15-07-2003
			US 2003022897 A1	30-01-2003
WO 0222108	A	21-03-2002	US 6544556 B1	08-04-2003
			AU 8899801 A	26-03-2002
			EP 1330238 A1	30-07-2003
			WO 0222108 A1	21-03-2002
			US 2003129235 A1	10-07-2003
US 2002119977	A1	29-08-2002	CA 2432642 A1	08-08-2002
			WO 02060378 A2	08-08-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/F/03120

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	A61K31/444	A61K31/616	A61K31/60	A61K31/196	A61K31/407
	A61K31/405	A61K31/192	A61K31/19	A61K31/5415	A61K31/34
	A61K31/365	A61K31/415	A61K31/635	A61P29/00	A61P19/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, FSTA, BIOSIS, PASCAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 01 66088 A (ASTRAZENECA AB ; SIEKMANN BRITTA (SE); HOLMBERG CHRISTINA (SE)) 13 septembre 2001 (2001-09-13) cité dans la demande page 4, ligne 4-15 page 5, ligne 15-25 page 11, ligne 15-18 page 14, ligne 1,2 page 15, ligne 1 -page 19, ligne 8 page 20, ligne 6 page 21, ligne 4-9</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1, 2, 6-10

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Houyvet, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 03/03120

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01 56573 A (NAYLOR ALAN ;GLAXOSMITHKLINE (GB); MANGEL ALLEN WAYNE (US)) 9 août 2001 (2001-08-09) cité dans la demande page 2, ligne 1-6 page 6, ligne 2 page 8, ligne 10-17 page 9, ligne 1 page 11, ligne 8-11 ----	1, 2, 9, 10
Y	WO 02 22108 A (UNCHALEE KOSITPRAPA ;ANDRX CORP (US); CHIH MING CHEN (US)) 21 mars 2002 (2002-03-21) page 5, alinéas 1,2 page 6, alinéa 2 page 7, alinéas 2,5,6 page 9, alinéa 3 -page 11, alinéa 1 ----- -/-	1-10

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Houyvet, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 03/03120

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>US 2002/119977 A1 (KHANAPURE SUBHASH P ET AL) 29 août 2002 (2002-08-29)</p> <p>page 1, alinéas 2,6</p> <p>page 2, alinéa 9</p> <p>page 26, alinéa 522</p> <p>-----</p>	1-10

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/F/03120

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0166088	A	13-09-2001	AU 3787601 A	17-09-2001
			BR 0109014 A	03-06-2003
			CA 2401498 A1	13-09-2001
			CN 1416335 T	07-05-2003
			CZ 20023005 A3	12-02-2003
			EP 1267832 A1	02-01-2003
			HU 0300882 A2	29-09-2003
			JP 2003525894 T	02-09-2003
			NO 20024272 A	05-11-2002
			WO 0166088 A1	13-09-2001
			SK 12572002 A3	02-05-2003
			US 2003161846 A1	28-08-2003
WO 0156573	A	09-08-2001	AU 3039501 A	14-08-2001
			EP 1259239 A2	27-11-2002
			WO 0156573 A1	09-08-2001
			JP 2003521516 T	15-07-2003
			US 2003022897 A1	30-01-2003
WO 0222108	A	21-03-2002	US 6544556 B1	08-04-2003
			AU 8899801 A	26-03-2002
			EP 1330238 A1	30-07-2003
			WO 0222108 A1	21-03-2002
			US 2003129235 A1	10-07-2003
US 2002119977	A1	29-08-2002	CA 2432642 A1	08-08-2002
			WO 02060378 A2	08-08-2002